Zur Verwertbarkeit der Phenolrot-Probe in der Diagnostik der tubulären Insuffizienz

Eckard Hertel

2

1962

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546009_0070

AUS DER
I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. H. Schwiegk

Zur Verwertbarkeit der Phenolrot-Probe in der Diagnostik der tubulären Insuffizienz

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Eckard Hertel
aus Münster

München 1962

A. Schubert, München 5, Corneliusstr. 21 · Telefon 221777

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Priv. Doz. Dr. E. BUCHBORN
Correferent:	Prof. Dr. H. SCHWIEGK
Dekan:	Prof. Dr. W. SEITZ

Tag der mündlichen Prüfung: 27. 3. 1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

DISPOSITION

		Seite
.	EINLEITUNG	5
	A. Heutige Möglichkeiten einer renalen Funktionsdiagnostik	5
	a. Erfassung der glomerulären Funktion	5
	b. Erfassung der tubulären Funktionen	5
	c. Chemische Konstitution und renaler Wirkungsmechanismus des PSP	6
	B. Problemstellung der Arbeit	7
I.	BISHERIGE ERGEBNISSE DER LITERATUR	8
	A. Biochemische Bearbeitung des PSP im Tubulus	8
	B. Experimentelle Ergebnisse	9
	C. Klinische Befunde	11
II.	METHODIK	14
	A. Methodik des angewandten PSP-Testes nach MOELLER	15
	B. Bestimmung der vergleichenden Clearance	16
V.	ERGEBNISSE DER DURCHGEFÜHRTEN PSP-TESTE IM VERGLEICH	16
	A. Vergleich des PSP-Testes mit der PAH-Clearance	17
	B. Vergleich des PSP-Testes mit der endogenen Kreatinin-Clearance bzw. der Inulin-Clearance	17
	C. Vergleich des PSP-Testes mit der maximalen Wasserrückdiffusion in Phase III der Harnkonzentrierung ($Tm^{C}_{H_2O}$)	25
.	BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE UND SCHLUSSFOLGERUNGEN	27
I.	ZUSAMMENFASSUNG	32
II.	LITERATURVERZEICHNIS	35
	ERKLÄRUNG DER ABKÜRZUNGEN	38
	LEBENSLAUF	39

I. EINLEITUNG

A. HEUTIGE MÖGLICHKEITEN EINER RENALEN FUNKTIONSDIAGNOSTIK

Die Methoden der modernen Nierendiagnostik bieten heute die Möglichkeit, die Nierenleistung getrennt nach glomerulären und tubulären Partialfunktionen zu erfassen. In den Glomeruli wird als Primärharn ein Ultrafiltrat des Blutplasmas gebildet, wie durch direkte Punktion der Glomeruluskapsel bewiesen wurde (RICHARDS u.M. 1924) (28).

a. Zur Bestimmung des Glomerulusfiltrates (Gf) bedient man sich beim Menschen verschiedener körperfremder Substanzen, die folgende Voraussetzungen erfüllen müssen:
   1. Sie dürfen nicht am Intermediärstoffwechsel teilnehmen.
   2. Sie dürfen nicht an die Bluteiweisse gebunden sein, d.h. sie müssen ultrafiltrabel sein.
   3. Sie dürfen beim Durchgang durch die Tubuli nicht rückresorbiert oder tubulär gespeichert werden.
   4. Sie dürfen nicht tubulär sezerniert werden.

   Unter diesen Bedingungen ist die glomerulär filtrierte Menge der Testsubstanz (C · P) gleich der im Endharn erscheinenden Menge (U · P):

$$C \cdot P = U \cdot V \quad , \quad C = \frac{U \cdot V}{P}$$

$$(C = \frac{U \cdot V}{P} \quad , \quad P = \frac{U \cdot V}{C} \quad , \quad U = \frac{C \cdot P}{V} \quad , \quad V = \frac{C \cdot P}{U}).$$

   Hieraus leitet sich der zuerst durch v. SLYKE geprägte Begriff der Clearance als der exaktesten Nierenfunktionsprüfung ab. Das Glomerulusfiltrat ist demnach identisch mit dem Wert der Clearance einer derartigen Substanz.

   Es wurden klinische Clearanceverfahren mit den Stoffen Inulin (SMITH u.M. 1951) (35), Thiosulfat, Ferrocyanid, Allantoin, Sorbit, Mannit, Dulcit u.a. ausgearbeitet, die alle die genannten Voraussetzungen erfüllen, während Kreatinin (REHBERG 1926) (27) beim Menschen auch tubulär sezerniert werden kann, sodass es nur zur orientierenden Prüfung des Gf geeignet ist. Als praktisch zuverlässigste Methode zur Messung des Gf gilt heute die Clearance mit Inulin, die offenbar auch unter pathologischen Bedingungen reelle Filtratwerte misst (SMITH) (35).

b. Eine einfache qualitative Erfassung tubulärer Partialfunktionsstörungen, nämlich der Verdünnungs- und Konzentrierungsleistung bei der Endharnbereitung strebte VOLHARD (39) mit seinem Wasser- und Durstversuch an. Da die Verdünnungsfähigkeit nach einem Wasserstoss in erster Linie von extrarenalen Faktoren abhängt -sog. "Vorniere" VOLHARDs-, ist der Wasserversuch als tubuläre Funktionsprüfung heute wieder verlassen. Dagegen bietet die qualitative

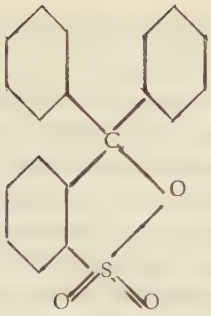
Prüfung des maximalen Konzentrationsvermögens im Durstversuch einen Anhaltspunkt für das Funktionieren der harnkonzentrierenden Mechanismen im distalen Nephron.

Um nun weitere tubuläre Partialfunktionen der Niere quantitativ zu erfassen, bedient man sich einer Reihe von Fremdsubstanzen, die mittels eines aktiven Transportmechanismus vom peritubulären Kapillarblut in das Tubuluslumen hineinsezerniert werden und deren Ausscheidung nach i.v. Zufuhr eine Aussage über die Arbeit der Nierentubuluszellen gestattet. Eine derartige Substanz war z.B. das jodhaltige Diodrast, das auch bei der röntgenologischen Pyelographie Verwendung fand. Etwa 80 % des Diodrast werden bei einer einzigen Nierenpassage aus dem Nierenblut eliminiert, sodass die Diodrast-Clearance auch zur Bestimmung des renalen Plasmastromes geeignet ist (SMITH, GOLDRING u. CHASIS, 1938) (34). Unsichere Werte erhält man aber dadurch, dass Diodrast auch in die Erythrozyten diffundiert und seine Bestimmung auch methodische Schwierigkeiten macht.

Eine andere spezifisch von der Niere ausgeschiedene und nicht am Intermediärstoffwechsel teilnehmende Substanz ist die Paraaminohippursäure (PAH), die bei einmaligem Nierendurchgang zu 92 % renal eliminiert und dabei ganz überwiegend tubulär sezerniert wird. Sie gibt damit eine fast ideale Extraktion durch die Nieren. Mittels der PAH-Clearance kann daher auch der effektive renale Plasmafluss und unter Berücksichtigung des Hämatokrit auch die Nierendurchblutung gemessen werden (SMITH u.M.) (35).

c. In ähnlicher Weise verhält sich der rote Farbstoff Phenolsulfonphtalein (PSP), der sich grundsätzlich ebenfalls zur Bestimmung des Nierenplasmastromes eignet. Er ist jedoch in wechselnder Weise an die Plasma-Eiweisse gebunden, sodass seine renale Extraktion aus dem Nierenblut in Abhängigkeit von dieser Eiweissbindung schwankt und die Voraussetzungen der Clearanceberechnung damit entfallen.

Dafür erhielt das Phenolrot in einer vereinfachten Nierenfunktionsdiagnostik grössere klinische Bedeutung. Schon 1923 konnten MARSHALL u.M. (20) zeigen, dass fast 70 % des PSP bei einer Nierenpassage in den Harn übertreten, wobei ca. 25 % des Stoffes ultrafiltrabel sind, während der grösste Teil einer tubulären Sekretion unterliegt. Das PSP wurde deshalb auch von ROWNTREE u. GERAGHTY (31) für die Nierenfunktionsprüfung empfohlen, da es schnell und vollständig über die Niere ausgeschieden wird. Es erscheint normalerweise wenige Minuten nach i.v. Injektion im Urin. Wie verschiedene Autoren -SMITH (35), MARSHALL (21), SHANNON (32)- feststellten, wird PSP bei niedriger Plasmakonzentration (nach 6 mg i.v.) an Eiweiss gebunden und daher nicht im Glomerulus filtriert. (MOELLER u. BEDÖ) (23). Die renale Ausscheidung erfolgt zu 94-96 % durch den proximalen Tubulus. Eine Unverträglichkeit wurde bisher nicht beobachtet, der Farbstoff ist also nicht toxisch.



Das PSP, dessen Strukturformel vorstehend wiedergegeben ist, dient sonst wegen seines Farbumschlags zwischen pH 6,4 und 8,2 als pH-Indikator. Es zeigt in alkalischer Lösung eine für photometrische Messungen geeignete rote Färbung.

B. PROBLEMSTELLUNG DER ARBEIT

Seitdem ROWNTREE u. GERAGHTY 1910 (31) über den PSP-Test als klinische Funktionsprüfung der Tubulusleistung berichteten, wurde viel darüber diskutiert, inwieweit das PSP tatsächlich als exakter Indikator tubulärer Partialleistungen angesehen werden darf. Da die renale Eliminierung des i.v. applizierten PSP, wie einleitend dargestellt, durch eine aktive tubuläre Sekretion erfolgt, lag es nahe, Ausscheidungsstörungen als repräsentativ für Tubulusfunktionsstörungen zu werten. Die anfänglich in dieser Hinsicht zuversichtlich interpretierten Befunde konnten jedoch später durch verschiedene andere Autoren nicht bestätigt werden. So konnte man z.B. in neueren Untersuchungen beim Vergleich von bioptischen Befunden mit dem Ergebnis des PSP-Testes keine eindeutig verwertbaren Beziehungen zwischen pathologischen Substraten und der im PSP-Test ermittelten tubulären Leistung feststellen (KARK) (15). In Deutschland hat zuletzt KLEINSCHMIDT (17) darauf hingewiesen, dass sich nur in einem Drittel der von ihm mittels PSP-Test untersuchten Fälle eine Übereinstimmung zwischen den beiden Tubulusfunktionsprüfungen des PSP-Testes und der Tm_{PAH} nachweisen lässt, weshalb er dem Phenolrottest eine exakte Aussagefähigkeit abspricht.

Demgegenüber vertritt vor allem MOELLER (23) aufgrund seines umfangreichen Untersuchungsmaterials die Auffassung, dass die PSP-Probe durchaus eine den Clearanceverfahren vergleichbare Methode darstellt, die in vielen Fällen allein eine ausreichende Funktionsanalyse der Tubulusleistung gestattet.

Weitere Literaturzitate zur unterschiedlichen Bewertung der PSP-Probe sind im folgenden Abschnitt zusammengestellt.

In diesen früheren Arbeiten sind auch schon wiederholt vergleichende Untersuchungen darüber angestellt worden, inwieweit die Ergebnisse aus den quantitativen Clearanceverfahren, wie z.B. der Inulin- oder PAH-Clearance, als Mass des Glomerulusfiltrates oder der Nierendurchblutung, ferner auch aus der Bestimmung der maximalen tubulären Transportkapazitäten für PAH (Tm_{PAH}) oder Glukose (Tm_G)

als Mass proximaler Tubuluspartialfunktionen mit den Befunden des semi-quantitativen PSP-Testes übereinstimmen.

Da nun die PSP-Probe vor allem in den Mitteilungen von MOELLER und von WOLLHEIM (23, 24, 25, 41, 42) als Indikator für das Vorliegen einer sog. tubulären Insuffizienz, d.h. einer mehr oder weniger globalen Störung der Tubulusfunktionen, benutzt wurde,und da diese tubuläre Insuffizienz von den genannten Autoren weiterhin durch das Vorliegen von Störungen der Harnkonzentrierung (Hypo- oder Isosthenurie) definiert wurde, stellten wir uns in der vorliegenden Arbeit die Aufgabe, den Ausfall der PSP-Probe bei Gesunden und bei verschiedenen Nephropathien mit quantitativen Untersuchungen der konzentrativen Leistungen des distalen Nephron zu vergleichen. Damit sollte

1. geprüft werden, inwieweit die nosologische Abgrenzung der von MOELLER und WOLLHEIM sogenannten tubulären Insuffizienz aufgrund der PSP-Probe und von Störungen der Harnkonzentrierung begründet ist;
2. ein Vergleich zwischen dem Ausfall der PSP-Probe als Mass p r o x i m a l e r Tubulusleistungen und dem Ergebnis einer quantitativen Messung der konzentrativen Nierenleistungen als Mass d i s t a l e r Tubulusfunktionen angestellt werden und
3. der PSP-Test mit den Ergebnissen der Standard-Clearenceverfahren korreliert werden, um damit zu einer zuverlässigeren Bewertung der Phenolrotprobe zu gelangen.

II. BISHERIGE ERGEBNISSE DER LITERATUR

Seitdem die Phenolrotprobe zum ersten Mal 1910 durch ROWNTREE u. GERAGHTY (31) eingeführt wurde, zeigen die zur Frage der Verwertbarkeit dieses Testes bisher erschienenen Arbeiten sowohl in biochemischen als auch in experimentellen und klinischen Untersuchungen unterschiedliche Ergebnisse.

A. BIOCHEMISCHE BEARBEITUNG DES PSP IM TUBULUS

Nach SHIDEMANN (33) scheinen im Rahmen des tubulären Transportmechanismus Citronensäurecyclus, energiereiche Phosphatverbindungen und Acetat eine Rolle zu spielen. Dehydrierte Essigsäure, Dinitrophenol und Karonamid blockieren in vitro je nach Konzentration die Aufnahme von PSP und PAH, wie anhand von Nierenschnitten gezeigt werden konnte. Auch BOGER (2) bewies durch Versuche am Hund eine Hemmung der tubulären PSP-Ausscheidung durch Karonamid, während SPERBER (36) eine solche nicht feststellen konnte (siehe unten). In diesem Zusammenhang stellt nach Ansicht von BOGER (2) die PSP-Probe einen Test zur Feststellung des Karonamid-Wirkungsgrades dar, weil die erforderliche Karonamiddosis zur Hemmung der tubulären Penicillinausscheidung die Penicillintherapie rationeller gestaltete, solange noch keine Depotpräparate zur Verfügung standen.

Wenn die Hemmung des Stoffwechselhemmstoffes Karonamid auf die PSP-Ausscheidung nicht vollständig war, wurde die Wirkung durch Zusatz von Acetat aufgehoben, wie SHIDEMANN (33) anhand seiner Versuche weiter nachwies. Die PSP-Clearance wird beim Hund durch Acetatinfusion erhöht. Es konnte gezeigt werden, dass bei Herabsetzung dieser Clearance oder Verminderung der tubulären PAH-Ausscheidung (Tm_{PAH}) durch die schon genannten drei Hemmstoffe Karonamid, dehydrierte Essigsäure und Dinitrophenol die Gabe von Acetat zu einer völligen oder fast völligen Aufhebung dieser Wirkung führt. Die Endphase des tubulären PSP- (und PAH-)Transportes läuft nach den Ergebnissen von SHIDEMANN (33) unabhängig von oxydativen Prozessen ab, da Hemmstoffe in nicht oxydationswirksamer Konzentration diese beeinflussen können.

Durch Renin wird die PSP-Ausscheidung und damit der Tubulusmechanismus nicht in spezieller Weise beeinflusst, wie CORCORAN (7) 1930 feststellte. Aktivierte Tierkohle dagegen hat nach FANTUS (8) ein hohes Adsorptionsvermögen für PSP. Er fand bei Untersuchungen an 10 Personen, dass die Ausscheidung des PSP im Urin nur ca. 1/2 bis 1/4 der Norm beträgt, wenn nach oraler PSP-Einnahme (0,3 g) Tierkohle und Ricinusöl (15 ccm) eingenommen wird. Auch Magnesiumsulfat hemmt die PSP-Resorption gering.

KALLIOMÄKI und KASANEN (14) untersuchten den Einfluss der Carboanhydrasehemmung durch Acetatzolamid (Diamox) auf die Ausscheidung von Phenolrot bei 20 Patienten. Die Gabe von Diamox erfolgte zwei Stunden vor der i.m. Verabfolgung von PSP. Es zeigte sich bei 14 Patienten eine deutliche Steigerung der Ausscheidung von PSP um $10 \pm 4{,}29$ %. Dieser Effekt ergab sich nicht durch die durch Diamox gesteigerte Diurese, da Thiomerin den gleichen Effekt auf die Diurese, nicht aber auf die PSP-Ausscheidung hatte.

Das PSP diente ROLLHÄUSER (29) zum morphologischen Studium des Sekretionsmodus der Tubuli. Die in den Tubuli vorhandenen intraplasmatischen Doppellamellen sind an der Stoffausscheidung beteiligt und stellen die Leitbahn für die Stoffe zum Lumen dar. Die Leistungsgrenze der Sekretion ist abhängig von der Energiebereitstellung (Mitochondrien, Fermentsysteme) in den Doppellamellen, die den Farbstoff von der Basalmembran zum Bürstensaum befördern. Dieser "isolierte" Transportweg legte die Annahme nahe, dass die Hauptstückzellen zur gleichen Zeit sezernieren und rückresorbieren.

B. EXPERIMENTELLE ERGEBNISSE

Bei Untersuchungen an Küken beobachtete SPERBER (36) die Hemmung der PSP-Ausscheidung durch andere Farbstoffe, insbesondere weitere Phenolsulfonphtaleine. Durch ein spezifisches Verfahren bestimmte er für jeden dieser Stoffe den Tm-Wert, d.h. also das tubuläre Transportmaximum. Er ermittelte dann, bei welcher Ausscheidung (in m-Mol/min) die Stoffe bei gleichzeitiger Infusion die PSP-Extraktion auf die Hälfte ihres Wertes herabsetzten. Es zeigte sich, dass Stoffe

mit niedriger Tm unter niedriger eigener Ausscheidung die PSP-Ausscheidung um die Hälfte vermindern. Farbstoffe mit hoher Tm zeitigten in diesen Bereichen keinen Effekt, unter diesen z.B. Xylenolblau und Karonamid, die auch bei hohem Blutspiegel (Hälfte des Tm-Niveaus) die PSP-Ausscheidung nur gering hemmten.

KIN u.M. (16) berichteten 1938 von einer Verzögerung der PSP-Ausscheidung in der Niere nach Hodenexstirpation im Tierexperiment, während nach Hodentransplantation eine Beschleunigung der Ausscheidung festzustellen war. Aus diesen Untersuchungen wurde auf einen Einfluss des Testikelhormons auf die PSP-Ausscheidung der Niere geschlossen.

Anhand anderer Experimente suchte BOYARSKI (3) zu klären, welche Teilkomponente des Ausscheidungsvorganges: Blutstrom - Glomeruli- Tubuluszellen-Tubuluslumen oder der Abfluss im Tubulus bis in das Nierenbecken für eine Ausscheidungsverzögerung von PSP verantwortlich zu machen ist. Die bei mehreren Patienten mit Erkrankungen des Harntraktes ermittelte Seitendifferenz betraf beide Stoffe, das nur filtrierte Inulin und das tubulär sezernierte PSP gleichermassen. Die tubuläre Sekretion wäre demnach in diesen Fällen ohne Einfluss auf das Auftreten einer Verzögerung. Diese ist vielmehr auf eine herabgesetzte Abflussgeschwindigkeit innerhalb des Tubuluslumens zurückzuführen, in erster Linie auf eine Dilatation im oberen Teil des Kanälchensystems. Stauungen sollen ohne Einfluss auf die Erscheinungszeit sein, wie Versuche von BOYARSKI (3) am Hund unter Steigerung des Druckes im Katheter bzw. im NHS ergaben.

Den örtlichen und zeitlichen Ablauf der Phenolrotausscheidung in den Hauptstücken der Rattenniere untersuchte ROLLHÄUSER (1960) (30). Unmittelbar (15 sec) nach i.v. Injektion von 8 mg PSP war vornehmlich in den gestreckten Hauptstückabschnitten im Bereich der Markstrahlen Farbstoff festzustellen, während von den gewundenen Hauptstücken in der Rinde nur vereinzelte Schlingen beteiligt waren. Im weiteren Verlauf sezernierte fast die gesamte Länge des Hauptstückes mit Ausnahme des proximalen Teils. Mit sinkender Farbstoffkonzentration im Blut fand sich eine Beschränkung zunehmend auf die gestreckten Hauptstücke im Aussenstreifen des Marks und in den Markstrahlen. Kurz vorher (1957) hatte ROLLHÄUSER (29) nach subcutaner Injektion des PSP nur im distalen gestreckten Teil der Hauptstücke eine Ausscheidung finden können. Diese Ergebnisse führt er auf die Architektur des Tubulussystems und die Farbstoffkonzentration im Blutplasma zurück. Die gestreckten Hauptstücke nämlich werden zuerst vom postglomerulären Blutstrom erreicht (höchste Farbstoffkonzentration). Im Anfang wird die Ausscheidungskapazität durch die Konzentration überschritten, deshalb werden zunächst auch die gewundenen Teile erfasst. Die Gefässanordnung spielt also eine wichtige Rolle im Ausscheidungsmechanismus des PSP.

C. KLINISCHE BEFUNDE

Die PSP-Probe wurde an Patienten mit gänzlich verschiedenen Krankheitsbildern und Nephropathien in der Klinik angewendet. So prüfte PLOTZ (26) den Ausfall der Phenolrotprobe an 103 Erwachsenen ohne Zeichen von Nierenerkrankungen oder Hochdruck, an denen er 123 Untersuchungen durchführte. Er fand in 14 Fällen für die PSP-Ausscheidung nach 15 min einen Wert, der weniger als 25 % der zugeführten Menge betrug, 8 von diesen Fällen legten bei Vergleich mit anderen Nierenfunktionsprüfungen den Verdacht auf eine Nierenschädigung nahe. In 21 Fällen mit chronischer Glomerulonephritis oder Nephrosklerose waren 19-mal 20 % oder weniger, 1-mal 2 % und 1-mal 25 % Ausscheidung zu ermitteln. Von 26 Hypertonikern hatten 8 eine verminderte PSP-Ausscheidung, 20 Herzkranke hatten ebenfalls erniedrigte Werte.

Andere Autoren wie GERMER (11) stellten fest, dass bei Nierengesunden 58 bis 97 % des PSP in zwei Stunden ausgeschieden werden. Bei maligner Sklerose waren noch messbare Mengen PSP im Urin nachweisbar, während bei chronischer Glomerulonephritis von GERMER (11) wechselnde Ausscheidungswerte gefunden wurden. Stark abnehmende PSP-Mengen zeigten beginnende oder eingetretene Niereninsuffizienz an. Es waren protrahiert über Tage Spuren des Farbstoffes im Urin zu sehen.

Von BARKER (1) wurden 60 % des injizierten PSP innerhalb von 2 Stunden im Harn wiedergefunden. Eine Minderausscheidung wurde als Hinweis für Niereninsuffizienz angesehen, eine Mehrausscheidung (bis 100 %) sprach für eine Dysproteinämie, weshalb die PSP-Probe auch für die Diagnose der Leberzirrhose empfohlen worden ist.

KARK (15) verglich bei 33 Patienten mit visceralem Lupus erythematodes bzw. Lupusnephritis den PSP-Test mit der percutanen Nierenbiopsie. 13 Patienten hatten histologische Veränderungen, aber normale klinische Funktionswerte. Von diesen lieferte auch die PSP-Probe neben dem Konzentrationsversuch eine brauchbare Übereinstimmung mit der Biopsie. Ebenso konnte nach WETZELS (40) eine Parallelität zwischen dem Ausfall des PSP-Testes und bioptisch nachgewiesenen Tubulusschäden festgestellt werden, während jedoch zum Schädigungsgrad der Arteriolen keine Übereinstimmung bestand. Eine Einschränkung der Nierendurchblutung, die sowohl renaler als auch extrarenaler Genese sein kann, verminderte die PSP-Ausscheidung.

Die PSP-Probe wurde auf ihre Eignung als einfache Routinemethode zur Überprüfung der Tubulusfunktion auch in der Kinderheilkunde untersucht. So ist nach LINNEWEH (18) durch den Nachweis einer Tubulusschädigung mittels des PSP-Testes eine Mitbeteiligung des Nierenparenchyms bei Harnwegsinfekten diagnostizierbar. 52 Kinder mit Harnwegsinfekt gaben 34-mal einen pathologischen Ausfall der PSP-Probe. Die tubuläre Erholungszeit der PSP-Sekretion dauerte wegen der lang-

samen Rückbildung der interstitiellen Veränderungen 4 bis 8 Wochen, also länger als Entfieberung oder Veränderungen des Harnsedimentes. Mit dem PSP-Test ist also bei Harnwegsinfekten die pyelonephritische Komponente kontrollierbar, so dass eine chronische Pyelonephritis rechtzeitig verhütet werden kann. Weder Rest-N-Bestimmung noch Perabrodil-Clearance können hiernach den PSP-Test diagnostisch ersetzen.

Nach MARQUARDSEN (19) verlief bei 35 Kindern mit Harnwegsinfekten die PSP-Ausscheidung 17-mal pathologisch und zeigte so eine Pyelonephritis an. Bei 9 der restlichen Kinder leistete die Probe zur Beurteilung des Heilungsverlaufs gute Dienste. Im Gegensatz zu LINNEWEH (18) hält die Autorin auch beim Vorliegen einer Hydronephrose die PSP-Probe zur Beurteilung der Tubulusfunktion für aufschlussreich. Hingegen konnte GASPARI (10) bei Scharlach-Glomerulonephritis über keine einheitlichen Werte der Farbstoffausscheidung berichten. Er fand hierbei in 18 Fällen sowohl in der Exanthemperiode als auch im Verlauf der 3. Woche normale Ausscheidungswerte (GASPARI) (9), bei Masernfällen nur selten geringhaltige Abweichungen; er schätzt die nachweisbaren Funktionsstörungen der Nieren nach abgeklungenem Masernexanthem auf 4,34 % (GASPARI) (10).

Besonders WOLLHEIM (41, 42) hat ausführlich zur Frage der Verwertbarkeit der PSP-Probe in der Erfassung tubulärer Insuffizienzen und anderer Nephropathien Stellung genommen. Die tubuläre Insuffizienz der Niere ist nach WOLLHEIM (41, 42) ein Syndrom, dass gekennzeichnet ist durch geringe Albuminurie, niedrige Rest-N, Mikrohämaturie, Nierenepithelien, Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit und verminderte Phenolrotausscheidung. Bei diesen "tubulär bedingten Niereninsuffizienzen" fand er eine normale Kreatinin-Clearance, eine u. U. herabgesetzte PAH-Clearance und eine fast immer verminderte PSP-Ausscheidung.

MOELLER und BEDÖ (23) bestätigten aufgrund ihrer Untersuchungen an 700 Patienten den Wert des PSP-Testes zur Erfassung tubulärer Nierenschäden. Sie gaben einen Durchschnittswert von 40,8 ± 1 % Ausscheidung der injizierten Menge Phenolrot nach 15 min als Normalwert an. Eine maximale Sättigung des Plasmas mit dem Farbstoff ist ihrer Ansicht nach nicht erforderlich. MOELLER fand keine direkte Abhängigkeit der Ausscheidung von der Diurese, wie sie jedoch neuerdings von HEIDEMANN u. HERWIG (13) beschrieben wurde. Ausscheidungsstörungen bestehen nach den Befunden von MOELLER (23, 24, 25)

1. bei tubulären Schäden im Verlauf von interstitiellen Nephritiden, Glomerulonephritiden, Pyelonephritiden, Sulfonamidschäden und nach Salyrgandiurese;
2. bei Hypertonien, wenn die Nierendurchblutung vermindert ist oder wegen Konzentrationseinschränkung eine tubuläre Funktionsstörung besteht, in diesem Zusammenhang ebenso auch bei Herzinsuffizienz und anderen extrarenalen Prozessen.

Alle Zustände, die bisher als extrarenal, hepatorenal und nephrotoxisch angesehen wurden, stellen nach der Auffassung von MOELLER u. WOLLHEIM (23, 24, 25, 41, 42) tubuläre Insuffizienzen dar. Fast jede Hepatitis läuft nach MOELLER u. WOLL-

HELM mit einer Einschränkung der PSP-Ausscheidung einher. Die pathologischen Werte der PSP-Probe bei Glomerulonephritis und Hypertonie deuten auf eine verminderte Nierendurchblutung hin, da häufig die PSP-Ausscheidung vermindert, die Konzentrationsfähigkeit aber erhalten geblieben ist. Nach neueren Ergebnissen (1960) von MOELLER (25) geht neben dem Glomerulusfiltrat auch die PSP-Ausscheidung mit zunehmendem Alter zurück. Dabei handelt es sich anscheinend um parallele Vorgänge der Parenchymverminderung, da das Verhältnis von Kreatinin-Clearance zu PSP-Ausscheidung in allen Lebensaltern 3 : 1 beträgt. Während jedoch erstere bei 70-jährigen stark abfällt, nimmt letztere etwa in jedem Jahrzehnt gleichmässig um 2 % ab. Zwischen PSP-Ausscheidung und Nierengewicht liess sich dabei eine fast lineare Abhängigkeit erkennen. MOELLER (23) schloss daraus, dass bei gesunder Niere die PSP-Ausscheidung der Menge des Nierenparenchyms entspricht. Eine gleichzeitige Einschränkung der PSP-Ausscheidung und des Glomerulusfiltrates ist auf eine altersabhängige Verminderung des Nierenparenchyms zurückzuführen.

Gegen die Brauchbarkeit des PSP-Testes wandte sich eine Vielzahl von Autoren. GOLDRING (12) billigt z.B. dem Farbtest mit PSP sowohl als Clearance als auch unter der Bedingung der Ausscheidung im fraktioniert gesammelten Katheterharn nur einen beschränkten diagnostischen Wert zu. Auch MITCHELL (22) untersuchte, ob die klinische PSP-Probe exakte Hinweise auf den Grad des renalen Funktionsausfalls gäbe. Das PSP ist zwar ein Indikator der Tubulusfunktion, da es tubulär ausgeschieden wird. Der Vergleich der PSP-Ausscheidung während 15 bzw. 60 min bei 43 Patienten ergab aber keinerlei Übereinstimmung mit der Bestimmung der Tm_{PAH}, da 6 mg PSP keine maximale Belastung des Tubulussystems darstellten. Der Vergleich der PAH-Clearance mit der PSP-Ausscheidung nach 15 min (normal 40 bis 42 %) ergab bei 56 Patienten in 17 Fällen eine gewisse Parallelität ($\pm$ 20 %). Beim 60-min-Wert (normal 75 %) zeigten 31 von 61 Untersuchungen ebenfalls einen unsicheren Ausfall der PSP-Probe. Diese Ergebnisse sind zur Erfassung wohldefinierter renaler Partialleistungen nicht befriedigend.

Am entschiedensten wendet sich neuerdings KLEINSCHMIDT (17) aufgrund sorgfältiger Untersuchungen gegen die uneingeschränkte Benutzung des PSP-Testes, indem er an 45 Nieren- und Hochdruckkranken die PSP-Probe mit der maximalen tubulären Ausscheidungskapazität für PAH (Tm_{PAH}) als quantitativen Wert einer spezifischen Tubuluspartialfunktion vergleicht. Er fand nur in einem Drittel der Fälle eine Übereinstimmung, sodass dem für die überschlagsmässige Erfassung der Nierenleistung benutzten Farbstofftest eine spezifische Bedeutung für die Beurteilung der tubulären Ausscheidungsfunktion nicht zukommt. KLEINSCHMIDT (17) weist darauf hin, dass ein Angebot von 6 mg PSP die Tubuluszellen nicht sättigt. Die tubuläre PSP-Ausscheidung wird durch eine gleichzeitige maximale PAH-Ausscheidung im Sinne einer kompetitiven Hemmung blockiert. Daraus ergibt sich, dass unter diesen Bedingungen mehr Farbstoff durch glomeruläre Filtration eliminiert wird. Die bei Nierenkranken häufige Abnahme des Plasmaalbumins ergibt eine Erhöhung der glomerulär filtrablen PSP-Fraktion. Des weiteren hat eine renale Durchblutungsstörung

Einfluss auf die Farbstoffausscheidung, da durch die PSP-Probe keine maximale Belastung der Tubuluszellen erreicht wird. Die im Vergleich zur Tm_{PAH} gefundene stärkere Reduktion der Farbstoffausscheidung könnte demnach ihre Ursache in einer verminderten Nierendurchblutung haben. Daraus ist zu ersehen, dass bei der PSP-Probe mehrere nicht tubuläre Faktoren zu berücksichtigen sind, deren Bedeutung für den Einzelfall schwer abzuschätzen ist.

III. METHODIK

Die in unseren Untersuchungen verwendete PSP-Lösung "Merck" enthält in 10 ccm 6 mg PSP als Natriumsalz. Gegenüber der früher gebrauchten Ampulle mit 6 mg Farbstoff in 1 ccm bietet die 10-ccm-Ampulle den Vorteil, dass die beim Abmessen auftretenden Fehler geringer gehalten werden können. Damit ist eine grössere Genauigkeit der Methode gewährleistet.

Die Ausscheidung von PSP in einer bestimmten Zeiteinheit ist in erster Linie abhängig

1. von der Durchblutungsgrösse der Nieren und
2. von der Funktionstüchtigkeit der tubulären Epithelzellen.

Nachdem früher als Zeitmass die 2-Stunden-Ausscheidung und später der 30-Minuten-Wert gefordert worden war, bestimmte man seit VALLERY-RADOT u.M. (38) die PSP-Konzentration 15 min post injectionem, da hierdurch die Empfindlichkeit des Nierenfunktionstestes infolge einer genaueren Abgrenzung zwischen pathologischen und normalen Fällen erhöht wurde.

Als Normalwert ist nach MOELLER u. BEDÖ (23) im Mittel 40,8 $\pm$ 1 %, nach BOGER u. CROSSON (2) 40 % des injizierten Farbstoffes bei Nierengesunden anzusehen. Die niedrigsten Werte lagen bei 35 %, die höchsten stiegen bis auf 51 %. Alle Werte unter 35 % gelten als pathologisch, solche über 45 % als verdächtig auf einen methodischen Fehler. Im Kindesalter finden wir folgende 15-Minuten-Werte: am Ende der Neugeborenenperiode etwa 10 %, bis zum 6.Lebensmonat 30 %, im 2.Lebensjahr 35-45 % (STAVE) (37). Diese Werte stimmen auch mit den von MARQUARDSEN (19) gefundenen Ergebnissen überein.

Eine reversible Hemmung der tubulären PSP-Sekretion lässt sich durch Karonamid (BOGER) (2) hervorrufen, ausserdem durch Gaben von Atropin, Conteben, Salyrgan, Longazid (MOELLER u. BEDÖ) (23). Es ist also erforderlich, vor der PSP-Probe eine Verabreichung derartiger Medikamente zu vermeiden.

A. METHODIK DES ANGEWANDTEN PSP-TESTES NACH MOELLER

Vorbereitung

Der Patient erhält am Abend vor der Testung 500 ccm ungesüssten Tee, um die Diurese ausreichend vorzubereiten. Am nächsten Morgen lassen wir nüchtern nochmals 500 ccm Tee möglichst schnell austrinken. Es werden zwei Uringefässe bereitgestellt, in dem einen wird der Urin vor der Injektion gesammelt (U_1), in dem anderen der nach der Injektion ausgeschiedene Urin (U_2).

Ausführung

Etwa 1 Stunde nach dem Teetrinken muss der Patient spontan die Blase entleeren. Die Zeitwerte, die sich ergaben, bis eine genügende Urinmenge zum Vergleich mit der PSP-Ausscheidung gesammelt war, schwankten erheblich. Es musste manchmal lange gewartet werden, bis eine für den Versuch ausreichende Menge ausgeschieden war, weil U_1 mindestens ebenso gross sein muss wie U_2, um die PSP-Bestimmung durchführen zu können. Auf eine Katheterisierung wurde in Anlehnung an MOELLER (23, 24, 25) verzichtet. Nach Entleerung der Blase werden 6 mg PSP gelöst in 10 ccm Lösung (Merck) i.v. injiziert. Wir verwendeten hierzu eine auf genau 10 ccm geeichte Spritze. Genau 15 min nach der Injektion musste der Patient nochmals spontan Harn lassen, dieser (U_2) wurde dann zur Bestimmung benutzt. Seine Menge musste mindestens 20 ccm betragen.

Bestimmung

Das Volumen von U_2 wird in einem Messzylinder festgestellt und dann die gleiche Menge U_1 abgemessen, sodass $U_1 = U_2$ ist. Beide Mengen werden in Messkolben von 250 ccm gegeben und je 10 ccm einer 10 %igen Natronlauge zugesetzt, danach werden die Kolben mit Aqua dest. aufgefüllt. Nach Umschütteln werden die zum Photometrieren erforderlichen Mengen filtriert. Man misst U_2 gegen U_1 mit einem lichtelektrischen Photometer; wir verwendeten das Photometer "Elko" der Fa. Carl Zeiss (Filter S 53).

Zur Berechnung der Farbausscheidung ist ein Vergleich mit einer Standardlösung notwendig. Man mischt hierfür 10 ccm PSP-Lösung, die mit der geeichten Spritze abgemessen werden, ebenfalls mit 10 ccm einer 10 %igen Natronlauge, füllt auf 1000 ccm auf und photometriert gegen Aqua dest. Es empfiehlt sich, zumindest bei Verwendung einer neuen Packung PSP (10 Ampullen) eine frische Standardlösung herzustellen, da die Werte innerhalb der einzelnen Chargen schwanken können.

Die Berechnung des im Harn ausgeschiedenen Prozentsatzes PSP erfolgt nach der Formel:

$$\frac{\text{Extinktionswert Urin}}{\text{Extinktionswert Standard}} \cdot \frac{\text{Verdünnung Urin}}{\text{Verdünnung Standard}} \cdot 100 = \% \text{ PSP}$$

B. BESTIMMUNG DER VERGLEICHENDEN CLEARANCE

Die Bestimmung des Glomerulusfiltrates erfolgte durch die Inulin-Clearance (C_{In}) unter Standardbedingungen nach der Methode von GOLDRING u. CHASIS (12). Der effektive Nierenplasmastrom wurde mittels der PAH-Clearance ebenfalls nach der Standardmethodik nach GOLDRING u. CHASIS mit i.v. Dauerinfusion und mit Blasendauerkatheter in drei Einzelperioden zu je 20 min ermittelt. Ergänzend wurde die endogene Kreatinin-Clearance (C_{Kr}) sowie die maximale Wasserrückdiffusion aus den Sammelröhren in das hypertonische Nierenmark ($Tm^{c}H_2O$) unter osmotischer Diurese bestimmt.

Nach Untersuchungen von BUCHBORN, EDEL u. ANASTASAKIS(4) war eine genügende Übereinstimmung zwischen C_{Kr} und C_{In} für Normalfälle festzustellen, wie der Quotient $\frac{C_{In}}{C_{Kr}}$ von 1,04 ($\pm$ 0,11) erkennen liess. Dieses Ergebnis begründete die Anwendung der C_{Kr} als Kontrolle des Glomerulusfiltrates während der osmotischen Diurese, die durch eine i.v. Dauerinfusion von 12 bis 17 ml/min hypertonischer Mannitollösung in Gang gesetzt wurde. Zur Gewährleistung einer maximalen ADH-Wirkung im distalen Nephron wurde die Mannitollösung mit 1 mE/kg Std. ADH versetzt.

In 16 Normalfällen fanden BUCHBORN u.M. (4, 5, 6) als Schwankungsbereich für den Wert von $Tm^{c}H_2O$ 3,89 bis 7,23 ml/min/1,73 m^2. Das ergibt einen mittleren Normalwert von 5,47 ($\pm$ 0,93)ml/min/1,73 m^2. Er besagt, dass bei der terminalen Harnkonzentrierung im distalen Nephron eine entsprechende Menge osmotisch freien Wassers im Überschuss zu Harnfixa aus den Sammelröhren in das hypertonische Nierenmark hinein zurückdiffundiert und dadurch den Endharn hypertonisch macht. Herabsetzungen dieses Wertes treten auf

1. bei Verminderung der Primärharnmenge (Gf : C_{In} oder C_{Kr}) infolge destruierender Nephropathien und
2. bei interstitiellen Nierenerkrankungen, die überwiegend im Nierenmark lokalisiert sind wie z.B. die chronischen Pyelonephritiden.

IV. ERGEBNISSE DER DURCHGEFÜHRTEN PSP-TESTE IM VERGLEICH

Die im folgenden dargelegten Befunde, insgesamt 40 Fälle, gliedern sich in

a. Normalfälle	(6 Fälle)
b. primär glomeruläre Erkrankungen	(10 Fälle)
c. überwiegend interstitiell-pyelonephritische Erkrankungen	(15 Fälle)
d. primär vasculäre Erkrankungen	(9 Fälle)

Der Ausfall der PSP-Probe bei diesen Fällen ist im einzelnen den Tabellen

1-4 zu entnehmen. Für die einzelnen Gruppen (a-d) lassen sich hieraus folgende Mittelwerte berechnen:

a. : 34,66 %
b. : 28,80 %
c. : 18,43 %
d. : 25,63 %

Auch die übrigen durchgeführten Nierenfunktionsbestimmungen sind mit ihren Grössen in Tab. 1-4 aufgeführt, darüber hinaus enthalten die Tabellen die für die Diagnose wichtigen und für die Gruppeneinteilung massgeblichen klinischen Daten.

Setzt man die an diesem Material gefundenen Werte nun -entsprechend der Zielsetzung der Arbeit- in Beziehung zum Ausfall der PSP-Probe, dann kommt man zu den im Folgenden dargestellten Schlüssen.

A. VERGLEICH DES PSP-TESTES MIT DER PAH-CLEARANCE

Für das Gesamtkollektiv der untersuchten Normalfälle und Nephropathien ergibt sich eine positive Korrelation zwischen PSP-Ausscheidung und PAH-Clearance, d.h., dass mit steigender PAH-Clearance bzw. Nierendurchblutung auch die prozentuale PSP-Ausscheidung zunimmt. Diese Korrelation konnte als statistisch signifikant ermittelt werden ($p < 0,001$; $r = 0,777$). Es fällt dabei auf, dass die (in der Abb. 1 mit o bezeichneten) Fälle von nierengesunden Probanden eine relativ grosse Streuung zeigen. So ist aus der in der Abb. 1 wiedergegebenen Beziehung beispielsweise ersichtlich, dass der im Vergleich zur normalen Nierendurchblutung gefundene Wert der PSP-Ausscheidung in einigen Fällen unter der in der Literatur angegebenen Normgrenze liegt. Die trotzdem gefundene subnormale PSP-Ausscheidung kann somit entweder einen isolierten tubulären Schaden bei regelrechter Nierendurchblutung oder eine grössere Streuungsbreite für die Norm der PSP-Ausscheidung anzeigen, als sie in der Literatur angenommen wird.

Eine engere Korrelation zwischen C_{PAH} und PSP-Ausscheidung ergibt sich dagegen für die primär glomerulären Erkrankungen. Hier kommt es mit zunehmender Einschränkung der Nierendurchblutung auch zu einer Abnahme der PSP-Ausscheidung. Ebenso sind die Werte der PSP-Ausscheidung und der PAH-Clearance bei den überwiegend interstitiell-pyelonephritischen Erkrankungen korreliert. Die Auswertung der Fälle mit primär vasculärer Erkrankung ergibt dagegen wieder eine grössere Streuung der PSP-Werte in Beziehung zur PAH-Clearance.

B. VERGLEICH DES PSP-TESTES MIT DER ENDOGENEN KREATININ-CLEARANCE BZW. DER INULIN-CLEARANCE

Bei insgesamt 36 Patienten setzten wir die Ergebnisse der PSP-Probe mit denen der endogenen Clearance für Kreatinin (C_{Kr}) in Beziehung, wobei 6 Nierengesunde, 9 Fälle mit primär glomerulären Erkrankungen, 12 mit überwiegend in-

TABELLE 1

Messwerte für PSP und die vergleichende Clearance an Normalen

Nr.	Name	Alter	PSP %	C_{PAH}	C_{Kr}	C_{In}	$Tm^{c}_{H_2O}$	$\frac{Tm^{c}_{H_2O}}{C_{Kr}} \cdot 100$	Diagnose
				ml/min/1,73 m^2				%	
1	H., Maria	24 J	38,95	920	103,9	101	-	-	Wanderniere
2	S., Elisabeth	35 J	33,85	642	79,9	-	4,9	6,1	vegetative Dystonie
3	S., Gottfrieda	16 J	39,04	422,5	146,7	97,4	5,4	3,7	normal
4	H., Siegfried	18 J	29,58	481	105,5	-	4,6	4,4	Aortenisthmus-Stenose
5	R., Ursula	34 J	35,38	715	11,4	-	6,7	1,7	normal
6	B., Juliane	22 J	31,15	625	116,0	-	7,2	6,2	Schlafmittelvergiftung

TABELLE 2

Messwerte für PSP und die vergleichende Clearance an Patienten mit primär glomerulären Erkrankungen (Störung der Phase II der Harnkonzentrierung = Herabsetzung der tubulären ADH-Empfindlichkeit)

Nr.	Name	Alter	PSP %	C_{PAH}	C_{Kr}	C_{In}	$Tm^{c}_{H_2O}$	$\frac{Tm^{c}_{H_2O}}{C_{Kr}} \cdot 100$	Diagnose
				ml/min/1,73 m^2				%	
1	Sch., Eva	17 J	40,0	477,7	117,0	101	5,4	4,6	def.-geh. ak. Glomerulonephr.
2	K., Katharina	53 J	21,76	329,7	65,2	-	1,6	2,45	chron. Glom.-nephr., M. Based.
3	S., Veronika	23 J	33,26	685	88,4	-	3,3	3,6	def. geh. ak. Glomerulonephr.
4	D., Franziska	31 J	5,47	43,0	22,0	10,6	St. Ph. II	St. Ph. II	chron. Glomerulonephritis
5	W., Renate	19 J	37,79	544	70,4	-	2,65	3,7	akute Glomerulonephritis
6	A., Therese	48 J	23,46	300	73,5	44,7	4,2	5,4	chron. Glomerulonephritis
7	H., Elisabeth	66 J	15,56	130	38,3	-	1,0	2,6	Amyloidose
8	M., Adelheid	46 J	37,22	410	88,1	-	2,7	3,1	chron. Glomerulonephritis
9	L., Emma	20 J	42,31	560	105,8	-	4,1	3,9	def.-geh. ak. Glomerulonephr.
10	Sch., Ursula	27 J	31,15	366,5	90,8	74,1	3,5	2,6	ak. diff. Glomerulonephritis

TABELLE 3

Messwerte für PSP und die vergleichende Clearance an Patienten mit überwiegend interstitiell-pyelonephritischen Erkrankungen

Nr.	Name	Alter	PSP %	C_{PAH}	C_{Kr}	C_{In}	$Tm^{c}_{H_2O}$	$\frac{Tm^{c}_{H_2O}}{C_{Kr}} \cdot 100$	Diagnose
				ml/min/1,73 m^2				%	
1	L., Marianne	33 J	24,11	451,5	90,1	-	-	-	chron. Pyelonephritis
2	M., Therese	59 J	22,93	273	118,8	43,9	2,8	6,4	chron. Pyelonephritis
3	F., Barbara	48 J	30,81	350,5	86,5	68,4	2,4	2,8	chron. Pyelonephr., dekomp.
4	P., Maria	35 J	25,59	421,7	100,6	-	2,1	2,1	Pyelonephritis
5	L., Maria	54 J	12,21	-	56,4	-	0,9	1,6	chron. Pyelonephritis
6	Ö., Elisabeth	49 J	38,37	634,7	96,0	-	3,7	3,9	γ-Plasmozytom
7	L., Franziska	61 J	4,10	57,3	28,4	15,5	St. Ph. II	-	N.-lithiasis m. chron. Pyelon.
8	Z., Maria-Mag.	27 J	24,41	351,4	71,3	38,3	St. Ph. II	-	Hydronephrose re.
9	H., Berta	26 J	1,15	17,8	16,8	8,9	St. Ph. II	-	Hämolyse-Niere
10	R., Inge	28 J	27,20	238	89,0	52,9	St. Ph. II	-	chron. Pyelonephritis
11	H., Berta	26 J	5,56	116,5	48,0	28,2	St. Ph. II	-	akutes Nierenversagen
12	K., Anna	61 J	16,01	137	80,1	26,3	2,2	6,5	chron. Pyelonephritis
13	Qu., Erna	56 J	30,08	603	108,8	120,9	2,6	2,3	γ-Plasmozytom (Bence-Jones +)
14	H., Berta	26 J	11,98	147	61,2	27,2	1,7	2,8	Hämolyse-Niere
15	G., Walburga	54 J	1,92	44,7	18,2	12,1	St. Ph. II	-	chron. Pyelonephritis

TABELLE 4

Messwerte für PSP und die vergleichende Clearance an Patienten mit primär vasculären Erkrankungen

Nr.	Name	Alter	PSP %	C_{PAH}	C_{Kr}	C_{In}	$Tm^c_{H_2O}$	$\frac{Tm^c_{H_2O}}{C_{Kr}} \cdot 100$	Diagnose
				ml/min/1,73 m^2				%	
1	G., Johanna	33 J	29,41	499,0	100,6	-	2,3	2 3	Zust. n. Schwangersch. - nephropathie
2	Sch., Nelly	40 J	33,82	424	84,5	-	3,7	4,4	Schwangerschaftsnephropathie
3	M., Therese	49 J	7,10	106,3	37,5	25	St. Ph. II	-	maligne Sklerose
4	C., Hedwig	55 J	15,29	131,3	46,0	-	1,7	3,7	Herzinsuffiz., komb. Mitral-vitium
5	B., Maria	30 J	33,46	655	86,6	-	St. Ph. II	-	Zust. n. Schwangersch. - nephropathie
6	S., Anna	36 J	34,24	454	108,6	113,7	4,8	4,4	labiler Hypertonus
7	G., Sophie	62 J	14,25	196	49,5	-	2,2	4,4	essentielle Hypertonie
8	W., Anna	48 J	34,22	463	99,9	-	St. Ph. II	-	essentielle Hypertonie
9	F., Irma	38 J	28,85	433	92,8	-	4,8	5,2	essentielle Hypertonie

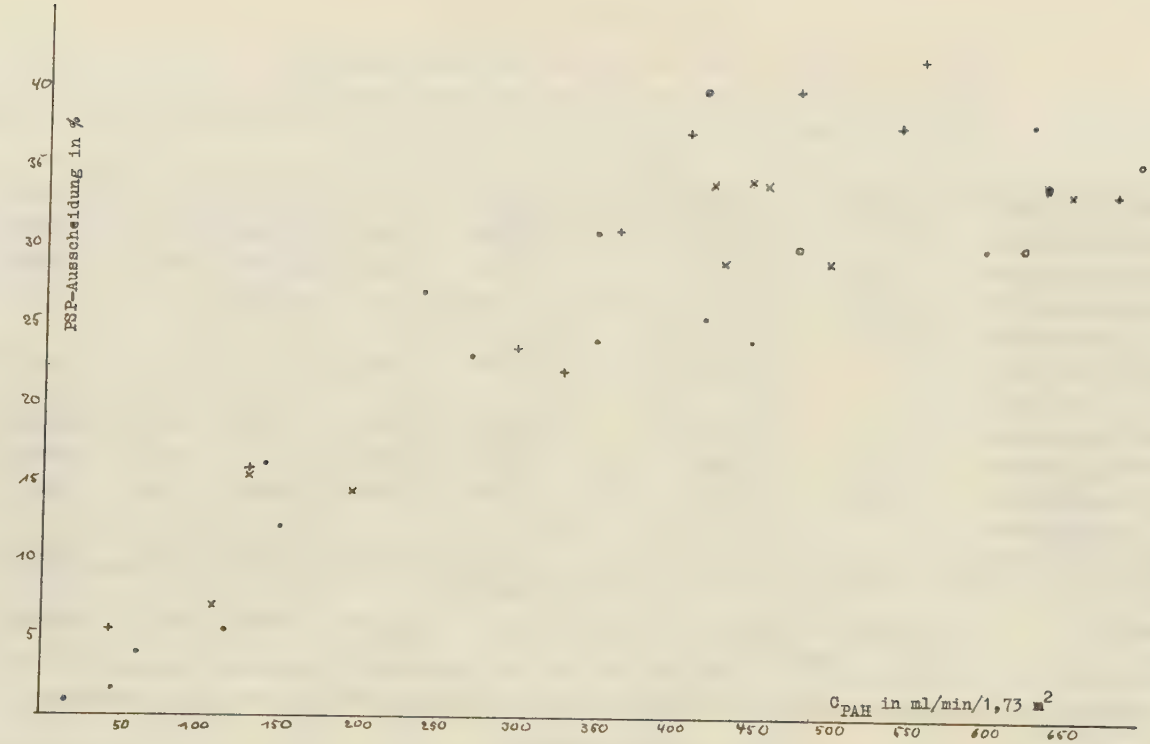


ABBILDUNG 1

Beziehung zwischen PSP-Ausscheidung in % der zugeführten Menge und PAH-Clearance in ml/min/1,73 m^2

o Gesunde
überwiegend interstitiell-pyelonephritische Erkrankungen

\+ primär glomeruläre Erkrankungen
x primär vasculäre Erkrankungen

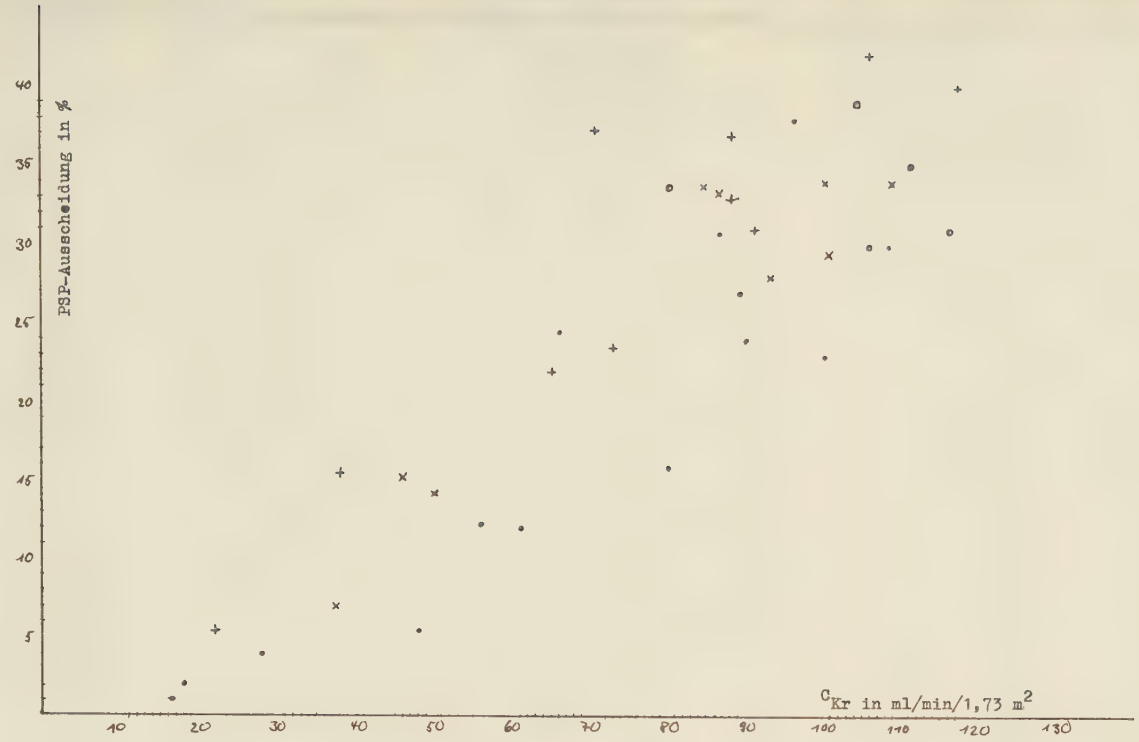


ABBILDUNG 2

Beziehung zwischen PSP-Ausscheidung in % der zugeführten Menge
und endogener Kreatinin-Clearance in ml/min/1,73 m^2
(Erklärung siehe Abb. 1)

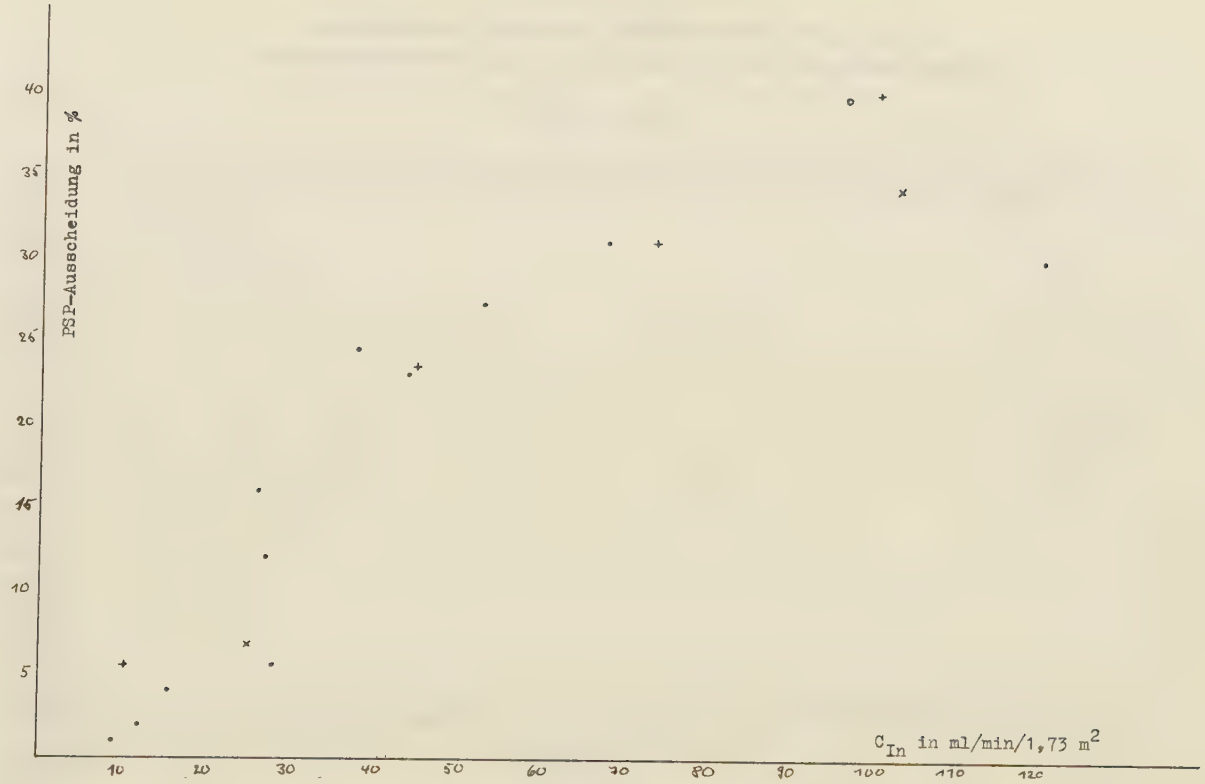


ABBILDUNG 3

Beziehung zwischen PSP-Ausscheidung in % der zugeführten Menge und Inulin-Clearance in ml/min/1,73 m^2
(Erklärung siehe Abb. 1)

interstitiell-pyelonephritischen und 9 mit primär vasculären Erkrankungen untersucht wurden. Auch hier war die Korrelation mit $p < 0,001$ ($r = 0,904$) signifikant. Wenn man jedoch die in der Abb. 2 dargestellte Beziehung im einzelnen analysiert, fällt wiederum wie in Abb. 1 eine stärkere Streuung der nierengesunden Fälle auf: die Werte der C_{Kr} als Mass für das Glomerulusfiltrat liegen in der Darstellung im Normalbereich um 110 ml/min, die PSP-Ausscheidung ist dabei mit ca. 35 % jedoch gegenüber der allgemein angenommenen Norm von 40 % eingeschränkt.

Die Ergebnisse bei den primär glomerulären sowie den interstitiell-pyelonephritischen Erkrankungen zeigen eine positive Korrelation, das bedeutet, dass bei zunehmend eingeschränkter Glomerulusfiltration bei diesen Nephropathien auch die tubuläre Sekretion von PSP parallel vermindert ist.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen wir auch in unseren Untersuchungen an 18 Patienten beim Vergleich des PSP-Testes mit der Clearance für Inulin, wie aus der Abb. 3 näher ersichtlich ist.

C. VERGLEICH DES PSP-TESTES MIT DER MAXIMALEN WASSERRÜCKDIFFUSION IN PHASE III DER HARNKONZENTRIERUNG ($Tm^{c}_{H_2O}$)

Weiterhin verglichen wir den PSP-Test als Mass proximaler Tubulusleistungen mit den Werten für $Tm^{c}_{H_2O}$, die unter den Bedingungen einer osmotischen (Mannitol-) Diurese das Volumen an osmotisch freiem Wasser angeben, das im Überschuss zu den Harnfixa pro Minute aus den Sammelröhren in das hypertonische Nierenmark zurückdiffundiert. Erst durch diese Rückdiffusion von Wasser im Überschuss zu osmotisch wirksamen gelösten Harnbestandteilen wird der isotonisch aus den distalen Tubuli contorti in die Sammelröhren übertretende Harn hypertonisch im Vergleich zum Plasma gemacht. Dieser Wert spiegelt also eine Leistung des Nierenmarks im Gegensatz zur proximal-tubulären Leistung der PSP-Ausscheidung wider.

Werden die 28 Werte des Gesamtkollektivs in Beziehung zueinander gesetzt -die PSP-Ausscheidung in % der zugeführten Gesamtmenge und $Tm^{c}_{H_2O}$ in ml/min/1,73 m^2-, dann findet sich zwischen beiden Grössen eine mit $p < 0,001$ ($r = 0,653$) statistisch gesicherte Korrelation. Im einzelnen handelte es sich dabei um 5 Normale und 23 Nephropathien, und zwar primär glomeruläre Erkrankungen (9 Fälle), interstitiell-pyelonephritische Erkrankungen (8 Fälle) und primär vasculäre Erkrankungen (6 Fälle).

Aus der Darstellung in Abb. 4 ersieht man wiederum eine deutliche Streuung der Normalfälle, aber auch der primär glomerulären Erkrankungen. Die Normalfälle zeigen eine deutliche Einschränkung der PSP-Ausscheidung auch bei normalen Werten von $Tm^{c}_{H_2O}$. Bei den primär glomerulären Erkrankungen liegen die Werte bei Patienten mit eingeschränkter konzentrativer Leistung im distalen Nephron ($Tm^{c}_{H_2O}$) hinsichtlich ihrer PSP-Ausscheidung teils hoch, teils sind sie pathologisch eingeschränkt.

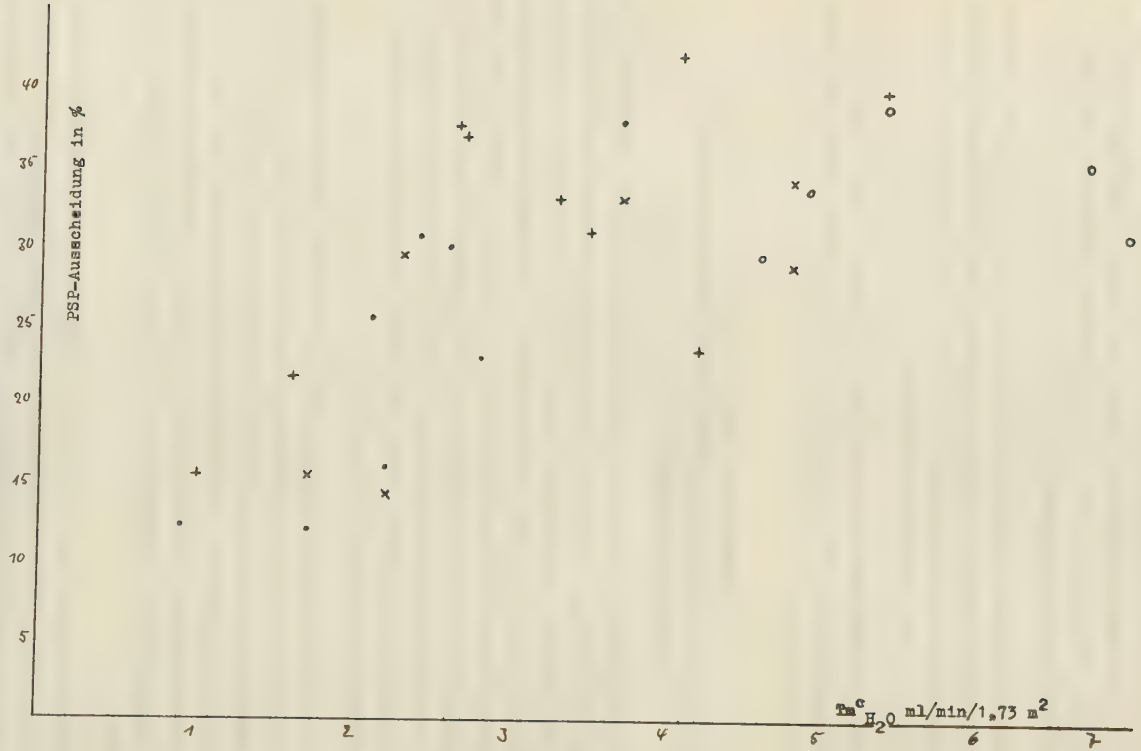


ABBILDUNG 4

Beziehung zwischen PSP-Ausscheidung in % der zugeführten Menge
und der maximalen Wasserrückdiffusionskapazität $Tm^C_{H_2O}$ für die Phase III der Harnkonzentrierung
(Erklärung siehe Abb. 1)

Bei den interstitiell ablaufenden Pyelonephritiden ist eine positive Korrelation zwischen PSP-Ausscheidung und $Tm^{c}_{H_2O}$ am deutlichsten zu erkennen. Hier ergeben die untersuchten Fälle bei signifikanter Einschränkung von $Tm^{c}_{H_2O}$ bis zu Werten von 0,9 ml/min/1,73 m^2 auch bis unter 15 % erniedrigte Werte für die PSP-Ausscheidung.

Die primär vasculären Erkrankungen zeigen wieder deutlicher eine Streuung. $Tm^{c}_{H_2O}$ ist hier noch normal, die PSP-Ausscheidung aber schon deutlich eingeschränkt.

Die für das Gesamtkollektiv zwar statistisch signifikante positive Korrelation zwischen der maximalen Kapazität der in den Sammelröhren ablaufenden terminalen Phase II der Harnkonzentrierung und der im proximalen Tubulussystem erfolgenden Sekretion des Farbstoffes PSP zeigt also bei Aufgliederung in einzelne Krankheitsbilder eine wechselnd grosse Streuung, die nur bei den interstitiellen Pyelonephritiden minimal ist.

V. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

Der PSP-Test sollte in dieser Arbeit aufgrund vergleichender Untersuchungen als diagnostische Nierenfunktionsprobe beurteilt werden. Es handelt sich um ein semiquantitatives Verfahren, durch welches die Transportkapazität des proximalen Tubulus für PSP nicht maximal belastet wird wie z.B. durch Tm_{PAH} oder Tm_G. Es war daher zu prüfen, welche Korrelation der Ausfall dieser Farbstoffprobe zu anderen, quantitativen Verfahren tubulärer Funktionsprüfungen besitzt und wieweit diese Probe sich somit zu einer solchen Prüfung, speziell auch zu einer Erfassung einer sogenannten tubulären Insuffizienz eignet.

Die Frage der Verwertbarkeit der PSP-Probe im Vergleich zu quantitativen Methoden wurde vor allem von KLEINSCHMIDT (17) geprüft, der an 45 Patienten mit Nieren- oder Hochdruckkrankheiten nur eine lockere Korrelation zwischen dem Ausfall des PSP-Testes und Tm_{PAH}-Werten fand; dabei ermittelte er ebenso wie MITCHELL (22) jeweils auch die Clearance für Inulin und PAH. Auch letzterer berichtete nach Beobachtungen an einem grösseren Krankengut von einer ausgeprägten Diskrepanz zwischen Farbstoffausscheidung und Tm_{PAH}-Werten.

KLEINSCHMIDT (17) kommt zu dem Ergebnis, dass die PSP-Exkretion abhängig ist von verschiedenen, im Einzelfall schwer zu übersehenden Faktoren. Hinzu kommt, dass die PSP-Plasmakonzentration von höchstens 0,2 mg % nach einer Injektion für das ausscheidende Tubulussystem keine genügende Belastung darstellt, um seine Funktionstüchtigkeit zu prüfen. Des weiteren erhöht sich unter pathologischen Verhältnissen der glomerulär filtrierbare Anteil, so z.B. infolge einer Abnahme des Plasma-Albumins. Der Verteilungsmodus der PSP-Ausscheidung

zwischen tubulärem und glomerulärem Anteil ist also nicht einheitlich zu ermitteln. Diese Tatsache trifft sowohl für Normalfälle wie in erhöhtem Masse für Nephropathien zu.

Daher weist KLEINSCHMIDT (17) darauf hin, dass eine verminderte PSP-Ausscheidung nicht für einen speziell isolierten Tubulusschaden beweisend ist. So fand er die Ungenauigkeit der PSP-Probe in seinen Versuchen bestätigt, deren Ausfall in zwei Dritteln der Fälle im Widerspruch zu den exakteren vergleichenden Funktionsgrössen (C_{PAH}, Tm_{PAH}) standen.

Dagegen hatten WOLLHEIM u. MOELLER (23, 24, 25, 41, 42) PSP besonders zur Abgrenzung ihres Begriffes einer tubulären Insuffizienz benützt, die ausserdem noch durch eine Einschränkung des Konzentrationsvermögens, gemessen durch das spezifische Gewicht, charakterisiert wurde.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es nun, zu prüfen, ob eine quantitative Analyse der maximalen konzentrativen Leistungen des distalen Nephron tatsächlich eine solche Korrelierung als Grundlage für den Begriff einer tubulären Insuffizienz rechtfertigt.

Bei den nierengesunden Normalfällen ergab sich in unserem Material zunächst eine grössere Streuung zwischen der PSP-Ausscheidung und den anderen, exakter bestimmbaren Nierenfunktionsgrössen (C_{PAH}, C_{Kr}, $Tm^{c}H_2O$), die hier nicht weiter erörtert werden soll. Wichtiger war eine positive Korrelation zwischen PSP-Ausscheidung und C_{PAH} bei den Nephropathien, die von KLEINSCHMIDT (17) in seinen Versuchen vermisst wurde. Er hatte daraus geschlossen, dass auch Veränderungen der Nierendurchblutung keine Erklärung für den häufig unterschiedlichen Ausfall der beiden Funktionsprüfungen erbringen.

Die von uns gefundene enge Korrelation zwischen C_{PAH} und PSP-Probe sowohl für die primär-glomerulären als auch für die überwiegend interstitiell-pyelonephritisch ablaufenden Nephropathien zeigt, dass hierbei der Parenchymuntergang in Form der Schrumpfniere die wesentliche Ursache für die Abnahme der PSP-Ausscheidung ist. Es liegt also nicht eine selbständige tubuläre Insuffizienz, sondern eine numerische Verringerung der noch funktionierenden Nephren vor, wodurch zwangsläufig auch die PSP-Ausscheidung verringert bzw. verzögert werden muss. Die Beweiskraft der PSP-Probe zur Feststellung einer sogenannten tubulären Insuffizienz erfährt also hinsichtlich derjenigen Krankheitsbilder eine Einschränkung, die als Schrumpfnieren sowohl glomeruläre wie tubuläre Funktionseinschränkungen aufweisen.

Bei den primär vasculären Nephropathien war dagegen die Korrelation zwischen PSP-Ausscheidung und den genannten Clearancegrössen wesentlich schwächer. Nur die Fälle also, in denen die PSP-Ausscheidung stark eingeschränkt, die Clearancegrössen dagegen nur wenig herabgesetzt sind, rechtfertigen die Annahme einer selbständigen (proximal-)tubulären Insuffizien aufgrund der PSP-Probe.

Im Hinblick auf die Definition der tubulären Insuffizienz von WOLLHEIM u. MOELLER (23, 24, 25, 41, 42) scheint nun die Korrelierung von proximalen (PSP) und distalen Tubulusfunktionsgrössen ($Tm^{C}_{H_2O}$) von besonderer Wichtigkeit. In einigen unserer Fälle bestand eine Störung der Phase II der Harnkonzentrierung (= Herabsetzung der tubulären ADH-Empfindlichkeit) nach den von BUCHBORN, EDEL u. ANASTASAKIS (4, 5, 6) angegebenen Kriterien, sodass wir den Wert von $Tm^{C}_{H_2O}$ nicht ermitteln konnten und auf eine Korrelierung mit der PSP-Ausscheidung verzichten mussten. Die von uns untersuchten 28 Fälle lassen sich nach folgenden Kriterien einteilen:

a. parallele Einschränkung von $Tm^{C}_{H_2O}$ und PSP-Ausscheidung;
b. isolierte Einschränkung von PSP-Ausscheidung bei normaler $Tm^{C}_{H_2O}$

ad a: In Abb. 4 sind die Fälle mit paralleler Einschränkung von $Tm^{C}_{H_2O}$ und PSP-Ausscheidung zusammengestellt. Daraus ist ersichtlich, dass in dieser Gruppe mit zunehmend verminderter Farbstoffausscheidung auch die maximale Rückdiffusion von Wasser aus den Sammelröhren ins Nierenmark ($Tm^{C}_{H_2O}$) abnimmt. Diese Fälle betreffen sowohl die verschiedenen Gruppen der Nephropathien wie auch klinisch Nierengesunde. Diese Parallelität zeigt also zunächst lediglich eine gleichsinnige Minderung proximal- und distaltubulärer Funktionsgrössen, gibt aber noch nicht zu erkennen, ob hier wirklich tubuläre Insuffizienzen oder nicht nur ein allgemeiner Parenchymuntergang im Sinne einer Schrumpfnierenerkrankung als Ursache sowohl glomerulärer als auch tubulärer Funktionsminderung vorliegen.

ad b: Eine stärkere Einschränkung der PSP-Ausscheidung als Hinweis auf gestörte proximale Tubulusfunktion bei normaler oder nur wenig gestörter distaler Tubulusleistung fand sich in 6 Fällen unseres Materials (Abb. 4). Dabei fiel besonders auf, dass 3 Patienten, die hohe $Tm^{C}_{H_2O}$-Werte aufwiesen, in der Farbstoffausscheidung eingeschränkt waren. Eine Patientin mit Schlafmittelvergiftung wies einen $Tm^{C}_{H_2O}$-Wert von 7,2 ml/min auf, die PSP-Probe verlief dagegen mit 31,15 % pathologisch. Dabei dürfte es sich also um eine isolierte toxische Schädigung des proximalen Tubulus handeln. Zwei weitere Patienten zeigten die Symptome einer chronischen Glomerulonephritis bzw. einer essentiellen Hypertonie.

In Abb. 5 sind die Ergebnisse der PSP-Teste von 28 Patienten mit verschiedenen Nephropathien bzw. mit normaler Nierenfunktion dem Quotienten aus $Tm^{C}_{H_2O}/C_{Kr} \cdot 100$ gegenübergestellt. Dieser Quotient gibt ein prozentuales Mass für den Anteil des Gf, der im Verlauf der Phase III der Harnkonzentrierung aus den Sammelröhren in das hypertonische Nierenmark zurückströmt. Er beträgt normalerweise $5,48 \pm 0,76$ % (BUCHBORN, EDEL u. ANASTASAKIS) (4, 5, 6). Kommt es also durch den Untergang zahlreicher Nephren im Verlauf von Schrumpfnierenerkrankungen zu einer parallelen Abnahme des Glomerulusfiltrates und der distal-tubulären Funktionskapazität, dann bleibt der Quotient $Tm^{C}_{H_2O}/C_{Kr} \cdot 100$ trotzdem annähernd normal. Erst sein Absinken unterhalb 4,4 % würde die Annahme einer er-

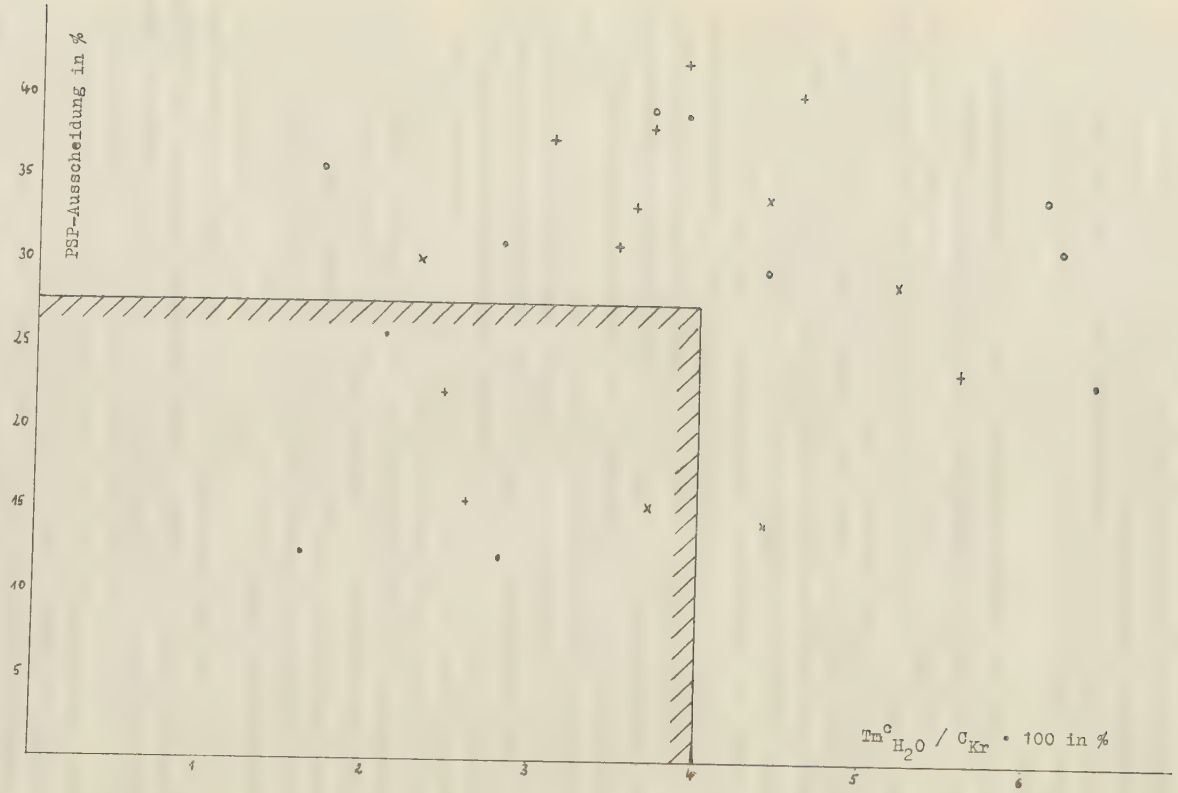


ABBILDUNG 5

Beziehung zwischen PSP-Ausscheidung in % der zugeführten Menge und dem Quotienten aus $Tm^{C}_{H_2O}/C_{Kr} \cdot 100$ in %. Nur das gestrichelte Areal lässt eine zusätzliche oder separate tubuläre Insuffizienz wahrscheinlich annehmen.

heblich stärker distal-tubulären als glomerulären Funktionsminderung zulassen.

Korreliert man deshalb $Tm^{C}_{H_2O}/C_{Kr} \cdot 100$ mit dem Ergebnis des PSP-Testes, dann erhält man eine noch zuverlässigere Aussage darüber, ob eine Reduktion aller Partialfunktionsgrössen (Glomerulusfiltrat, proximal- und distal-tubuläre Funktionen) oder tatsächlich nur bzw. überwiegend eine tubuläre Insuffizient vorliegt. Diese liesse sich nämlich nur für die Fälle wahrscheinlich machen, in denen sowohl die PSP-Ausscheidung als auch der Wert für $Tm^{C}_{H_2O}$ signifikant stärker eingeschränkt sind als es der gleichzeitigen Herabsetzung des Glomerulusfiltrates (als Mass für den Parenchymuntergang) entspräche.

Nur die Fälle mit niedriger PSP-Ausscheidung und niedrigem Quotienten $Tm^{C}_{H_2O}/C_{Kr}$ würden bei den glomerulären Erkrankungen also für eine zusätzliche bzw. separate tubuläre Insuffizienz sprechen. Die in den meisten Fällen gefundene enge Korrelation zwischen diesen beiden Werten ist demgegenüber in erster Linie Ausdruck für eine parallele numerische Verringerung der funktionierenden Nephren im Verlauf einer destruierenden Nephropathie.

Die z.B. bei der Patientin Nr.3 Ab.2 bestehende Verminderung des PSP-Wertes auf 33 % und des Quotienten $Tm^{C}_{H_2O}/C_{Kr}$ auf 3,6 % ergab den Verdacht auf eine zusätzliche tubuläre Insuffizienz: 6 Wochen vor der stationären Aufnahme Schmerzen im Epigastrium, Temperatur bis 39°, besonders in den letzten Wochen kolikartige Schmerzen in der Lendengegend, Urin makroskopisch rot gefärbt, cystoskopische Extraktion eines Ureterstein es. Im Sediment: Erythrocyten u. Leukocyten.

Ähnlich weist Patientin Nr.10 Tab.2 auf eine zusätzliche tubuläre Insuffizienz hin. Die PSP-Ausscheidung ist mit 31 % vermindert, der Quotient $Tm^{C}_{H_2O}/C_{Kr}$ beträgt 2,6 %. Aus der Anamnese ist ersichtlich, dass die 27-jährige Patientin 2-mal Cystitiden und vor kurzem vermutlich eine Schwangerschaftsnephropathie mit passageren Beinödemen, die kurz vor der Aufnahme wieder auftraten, durchgemacht hat. Eine Woche vor der Krankenhausaufnahme Schüttelfrost, 39° Temperatur, RR 165/100. Im Sediment: Hyaline Zylinder. Hämaturie. BKS 120/132. Konstante Proteinurie. Die Clearancewerte zeigten ein vermindertes Gf und verminderte Nierendurchblutung. Eine Punktionsbiopsie ergab das Bild einer chronischen interstitiellen Nephritis.

Eine solche enge Korrelation bei den intersitiell-pyelonephritischen Fällen spricht dafür, dass hierbei tatsächlich sowohl proximale wie distale Tubulusschäden vorliegen, wie es bei der anatomischen Lokalisation dieser Prozesse anzunehmen war.

Eine andere Konstellation fand sich bei den Fällen, bei denen sowohl $Tm^{C}_{H_2O}$ wie auch $Tm^{C}_{H_2O}/C_{Kr}$ normal, die PSP-Ausscheidung dagegen signifikant eingeschränkt ist. Sie sprechen für eine isolierte proximal-tubuläre Insuffizienz.

So zeigt z.B. eine 62-jährige Patientin (Nr. 7 Tab. 4) mit einer essentiellen Hypertonie (200/110) eine PSP-Ausscheidung von 14 % bei einem $Tm^{c}H_2O/C_{Kr}$ von 4,4 %. Die Clearanceuntersuchung ergab das charakteristische Funktionsbild einer Hochdruckniere im Rahmen der essentiellen Hypertonie mit erhöhter FF.

Das wichtigste Ergebnis unserer Untersuchungen können wir also dahingehend zusammenfassen, dass der Begriff der tubulären Insuffizienz im genauen Sinne, d. h. als Ausdruck einer separaten oder überwiegenden Funktionsstörung des proximalen und (oder) distalen Tubulus nur in den wenigen Fällen berechtigt ist, die nicht auch eine parallele Einschränkung aller Funktionsgrössen einfach als Ausdruck eines Parenchymunterganges mit numerischer Verringerung der funktionstüchtigen Nephren aufweisen.

Darüber hinaus zeigte sich, dass nicht jeder Fall einer verminderten PSP-Ausscheidung auch mit einer quantitativ fassbaren Einschränkung der konzentrativen Nierenleistungen einhergeht. die überdies keineswegs allein aus dem spezifischen Gewicht beurteilt werden können. Deshalb sollte der Begriff der tubulären Insuffizienz nur nach genauer Abklärung der einzelnen Nierenfunktionsstörungen und damit wesentlich kritischer als durch WOLLHEIM u. MOELLER angewandt werden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Einleitend sind die heutigen Möglichkeiten zur Erfassung tubulärer bzw. glomerulärer Funktionsgrössen besprochen worden. Sodann wurde eine Übersicht über die bisherigen Arbeiten zur Frage der Aussagefähigkeit des PSP-Testes gegeben und dabei besonders auf den von WOLLHEIM und von MOELLER geprägten Begriff der tubulären Insuffizienz näher eingegangen.

In eigenen Versuchen sollten

a) Die Ergebnisse des PSP-Testes als semiquantitativen, die Funktion des proximalen Tubulus erfassenden Verfahren mit den quantitativen Standardclearancegrössen (C_{Kr}, C_{PAH}) bzw. mit den Funktionsgrössen, die das distale Nephron betreffen (quantitative Messung der konzentrativen Nierenleistung, $Tm^{c}H_2O$), verglichen werden.

b) Es sollte geprüft werden, inwieweit die nosologische Abgrenzung der von WOLLHEIM und MOELLER sog. tubulären Insuffizienz aufgrund der PSP-Probe und von Störungen der Harnkonzentrierung begründet ist.

Die vergleichenden Untersuchungen wurden an insgesamt 40 Patienten (Gesunden und verschiedene chronische Nephropathien) durchgeführt. Während sich bei den Normalfällen eine grössere Streuung zwischen PSP-Test und den anderen Nierenfunktionsgrössen ergab, fand sich eine positive Korrelation zu C_{PAH} und C_{Kr} bei den untersuchten Nephropathien. Die enge Korrelation zwischen C_{PAH} bzw.

C_{Kr} und PSP für die primär glomerulären und die überwiegend interstitiell-pyelonephritischen Nephropathien zeigt, dass hierbei der Parenchymuntergang die wesentliche Ursache für die Abnahme der PSP-Ausscheidung ist. Bei den primär vasculären Nephropathien war dagegen die Korrelation zwischen PSP und den Clearancegrössen wesentlich schwächer.

Die genaue Analyse der chronischen Nephropathien mit Bestimmung von

Glomerulusfiltrat,
effektivem Nierenplasmastrom,
Kapazität der konzentrativen Nierenleistung
im distalen Nephron und
PSP-Ausscheidung im proximalen Nephron

zeigt, dass die Diagnose einer "tubulären Insuffizienz" nur gerechtfertigt ist, wenn die Verminderung der PSP-Ausscheidung nicht lediglich Ausdruck einer numerischen Verminderung der noch funktionierenden Nephren bei den verschiedenen Schrumpfnierenerkrankungen ist und wenn sie darüber hinaus mit einer separaten Einschränkung der distal-tubulären Funktionsgrössen der Harnkonzentrierung einhergeht. Der vielfach unterschiedliche Gebrauch des nosologischen Begriffes der tubulären Insuffizienz im Verlauf chronischer Nephropathien kann also nur durch sorgfältige Aufklärung der speziellen Partialfunktionsstörungen verhindert werden.

Herrn Priv. Doz. Dr. E. BUCHBORN möchte ich hiermit meinen besonderen Dank aussprechen für die Überlassung des Themas sowie für die wertvolle Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. H. SCHIWEGK danke ich für die Übernahme des Correferates.

Auch Herrn Dr. S. ANASTASAKIS sei an dieser Stelle für die freundliche Hilfe und die klinische Beratung herzlich gedankt.

Ebenso danke ich Fräulein C. Henschel für die technische Assistenz bei der Durchführung der Versuche.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. BARKER, M.H.:
Amer.J.clin.Path. 10 : 21 (1940).

2. BOGER, W.P. u. J.W.CROSSON:
Amer.J.clin.Path. 19 : 381 (1949).

3. BOYARSKI, S.; G.S. EADIE; W. RANKIN; R.J. VANDERUNDE u. P.A. WALTERS:
J.appl.Physiol. 5 : 256 (1952).

4. BUCHBORN, E.; H. EDEL; S. ANASTASAKIS:
Klin.Wschr. 1959 : 347.

5. BUCHBORN, E.; H. EDEL; S. ANASTASAKIS:
65. Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. (1959).

6. BUCHBORN, E.:
DIURESE UND DIURETICA
Springer-Verlag (1959).

7. CORCORAN, H.C. u. J.H. PAGE:
Amer.J.Physiol. 126 : 354 (1939).

8. FANTUS, B. u. J.M. DYNIEWICZ:
J.Amer.med.Ass. 110 : 1656 (1938).

9. GASPARI, G.: Clin. Pediatr., N.Y. 23 : 137 (1941).

10. GASPARI, G.: Clin.Pediatr., N.Y. 23 : 331 (1941).

11. GERMER, W.D.:
Zbl.inn.Med. 1939 : 321-

12. GOLDRING, W.:
J.Amer.med.Ass. 153 : 1245 (1953).

13. HEIDELMANN u. HERWIG:
67. Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. (1961).

14. KALLIOMÄKI.J.C. u. A. KASANEN
Ann.med.exper.biol.Fenniae 35 : 437 (1957).

15. KARK, R.M.; V.E. POLLAK; J.S. SOOTHILL u. C. VIRANI:
Arch.int.Med., Chicago 99 : 176 (1957).

16. KIN, R. u. KEIGEN TEI:
J.Chosen.Med.Ass. 28, 10.Dtsch. Zusammenfassung: 77 (1938).

17. KLEINSCHMIDT, A. u. E. KRAFFERT:
Klin.Wschr. 1959 : 178.

18 LINNEWEH, F.: Dtsch. med. Wschr. 82 : 499 (1957).

19. MARQUARDSEN, G.:
Arch. Kinderheilk. 158/2 : 142 (1958).

20. MARSHALL, E.K. u. J.L. VICKERS:
Bull. Johns Hopkins Hosp. 34 : 1 (1923).

21. MARSHALL, E.K.:
Amer. J. Physiol. 99 : 77 (1931).

22. MITCHELL, A.D.; R. OWENS u. W.L. VALK:
J. Urol., Baltimore 71 : 230 (1954).

23. MOELLER, J. u. A. BEDÖ:
Ärztl. Wschr. 1952 : 1125.

24. MOELLER, J.: Klin. Wschr. 1959 : 1185.

25. MOELLER, J.: Med. Welt 12 : 609 (1960).

26. PLOTZ, M. u. M. ROTHENBERGER:
J. Laborat. Clin. Med. St. Louis 26 : 587 (1940).

27. REHBERG, P.B.: Biochem. J., London 20 : 447 (1920).

28. RICHARDS, A.N. u. A.M. WALKER:
Amer. J. Med. Sc. 190 : 727 (1931).

29. ROLLHÄUSER, H.:
Verh. Anat. Ges., Jena: 40 (1957).

30. ROLLHÄUSER, H.:
Ztschr. Zellforsch. u. mikr. Anat. 51 : 348 (1960).

31. ROWNTREE, L.G. u. J.T. GERAGHTY:
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 1 : 579 (1910).

32. SHANNON, J.A.:
Amer. J. Physiol. 113 : 602 (1925).

33. SHIDEMANN, F.E.; R.C. RATHBUN u. F. STONEMAN:
Amer. J. Physiol. 170 : 31 (1952).

34. SMITH, H.W.; W. GOLDRING u. H. CHASIS:
J. clin. Invest. 17 : 263 (1938).

35. SMITH, H.W.: THE KIDNEX IN HEALTH AND DISEASE
New York (1951).

36. SPERBER, I.: Arch. internat. pharmacodyn. thérap. 97 : 221 (1954).

37. STAVE, M.: Zschr. Kinderheilk. 77 : 554 (1956).

38. VALLERY-RADOT, P.; P. DELATONTAINE; R. ISRAEL u. J. PORGE;
Presse méd., Paris, 44 : 2009 (1936).

39. VOLHARD, F.; DIE DOPPELSEITIGEN HÄMATOGENEN NIERENERKRANKUNGEN
Handbuch inn. Med. 2. Aufl. Bd. 6
Springer-Verlag, Berlin (1931).

40. WETZELS, E.: Dtsch. med. Wschr. 84 : 1203 (1959).

41. WOLLHEIM, E.:
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 58 : 211 (1952).

42. WOLLHEIM, E.:
Münch. med. Wschr. 101 : 597 (1959).

ERKLÄRUNG DER ABKÜRZUNGEN

PSP	Phenolsulfonphtalein
Gf	Glomerulusfiltrat
PAH	Paraaminohippursäure
Tm_{PAH}	maximale tubuläre Ausscheidungskapazität für Paraaminohippursäure
Tm_G	maximale tubuläre Rückresorption von Glukose
C_{In}	Inulin-Clearance
C_{PAH}	Clearance von Paraaminohippursäure
NHS	Nierenhohlsystem
C_{Kr}	endogene Kreatinin-Clearance
$Tm^c_{H_2O}$	maximale tubuläre Rückdiffusion von Wasser
ADH	antidiuretisches Hormon

LEBENSLAUF

Am 6. Februar 1936 wurde ich als Sohn des Universitätsprofessors Dr. med. Engelhard Hertel und seiner Ehefrau Ruth geb. Franz in Münster (Westfalen) geboren. Im Jahre 1938 übersiedelten meine Eltern nach Fulda (Hessen). Dort besuchte ich 4 Jahre hindurch die Volksschule und anschliessend 9 Jahre hindurch das humanistische Domgymnasium, das ich 1956 nach Erhalt des Reifezeugnisses verliess.

Mein Studium begann ich mit 2 Semestern in Freiburg (Br), denen 3 Semester in Kiel folgten. Hier legte ich im Juli 1958 die ärtzliche Vorprüfung mit Erfolg ab. Nach je einem Semester in Wien und Bonn ging ich im Jahre 1959 an die Universität München, um an dieser mein Studium zu beenden.

Den Krankenpflegedienst und die Famulatur leistete ich im Städtischen Krankenhaus in Fulda.

Nach dem Sommersemester 1961 melde ich mich zum medizinischen Staatsexamen, dass ich am 14. III. 1962 mit Erfolg bestand.